

RESYNCHRONISATION CARDIAQUE

En un peu plus de 10 ans, la thérapie de resynchronisation cardiaque s'est imposée comme l'un des piliers de la prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, avec fraction d'éjection abaissée et trouble de la conduction.

Elle permet d'améliorer la symptomatologie et la survie de ces patients dont plus de la moitié décèdent spontanément dans les 4 ans suivant le diagnostic.

Sylvain Ploux, Pierre Bordachar, Philippe Ritter

CHU Bordeaux, hôpital cardiologique Haut-Lévêque, 33604 Pessac sylvain.ploux@chu-bordeaux.fr

Nous nous proposons de faire ici le point sur les acquis de la stimulation biventriculaire en termes de physiopathologie, de résultats cliniques et d'indications. Nous aborderons enfin la question des dernières avancées technologiques et de l'avenir de cette thérapie.

Physiopathologie et mécanisme d'action de la resynchronisation biventriculaire

Origine de l'asynchronisme de contraction ventriculaire

La géométrie et les propriétés de conduction (vélocité 4 fois supérieure par rapport aux cellules myocardiennes musculaires) du réseau de His-Purkinje assurent une activation harmonieuse des différentes régions ventriculaires, avec un temps d'activation global de 60 à 80 ms. L'excitation des cellules myocardiennes s'accompagne d'une entrée de calcium dans la cellule, puis de sa libération par le réticulum sarcoplasmique. La fixation du calcium aux protéines contractiles induit la contraction. Le délai entre excitation électrique et contraction mécanique correspond au couplage électromécanique.

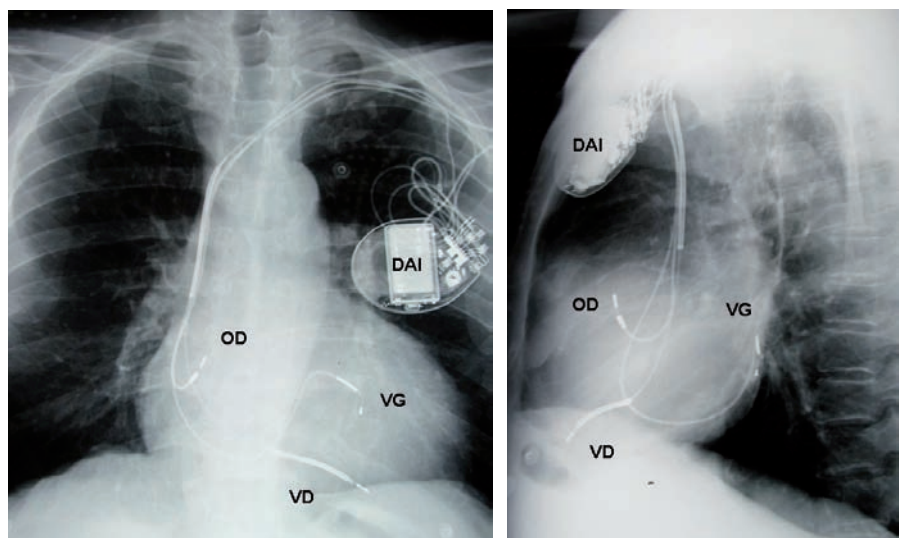


FIGURE 1 Système implanté type. À gauche, radiographie thoracique de face. Défibrillateur automatique triple chambre (DAI) avec sondes atriale droite (OD), ventriculaire droite à l'apex (VD) et ventriculaire gauche insérée dans une veine postéro-latérale (VG). À droite, radiographie en oblique antérieur gauche du même patient. Notez la position postérieure de la sonde VG épicaudale.

Une altération du système de conduction spécialisé (comme dans le bloc de branche) s'accompagne d'une désorganisation du schéma d'activation et donc de contraction ventriculaire. Une anomalie localisée du couplage électromécanique peut également conduire à un retard de contraction malgré une activation électrique préservée.

Conséquences de l'asynchronisme de contraction ventriculaire

Dégradation des fonctions systoliques et diastoliques ventriculaires

L'existence d'un trouble de conduction intraventriculaire génère une hétérogénéité de l'activation mécanique des différents segments ventriculaires, avec des

zones activées précocement et d'autres tardivement. Les conditions de charge segmentaire différent et induisent des disparités au niveau cellulaire, moléculaire et tissulaire. La résultante des différences régionales de travail myocardique est une baisse de la contractilité myocardique globale, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque.¹⁻³

Insuffisance mitrale

Un asynchronisme d'activation des deux piliers mitraux peut générer ou majorer une insuffisance mitrale. Cette insuffisance mitrale participe à la dégradation de l'hémodynamique et favorise la dilatation ventriculaire à long terme.⁴

Remodelage ventriculaire

L'asynchronisme ventriculaire induit à long terme une dilatation ventriculaire et une hypertrophie asymétrique qui apparaissent progressivement sur un ventricule travaillant en surcharge volumique. L'hypertrophie prédomine au niveau des régions activées avec retard et soumises à un étirement présystolique. Ce remodelage délétère va aggraver l'asynchronisme et dégrader la fonction pompe.⁵

Effet de la resynchronisation cardiaque

L'implantation de deux sondes de stimulation, une dans le ventricule droit et une dans le ventricule gauche permet de modifier le schéma de contraction dans le sens d'une homogénéisation et est associée à des bénéfices cliniques et hémodynamiques à court et à long termes (fig. 1).⁶

La stimulation biventriculaire permet un meilleur rendement myocardique en augmentant significativement la contractilité myocardique et le débit cardiaque sans majorer la consommation énergétique.⁷ La resynchronisation permet également une réduction de la fuite mitrale. Ces effets apparaissent immédiatement « comportement on-off », alors que le remodelage ventriculaire inverse s'installe progressivement.⁸ On observe alors une réduction des volumes télésystolique et télédiastolique ventriculaires gauches, une réduction de l'hypertrophie, prévenant ainsi la dégradation contractile et la genèse des arythmies.

Résumé des recommandations de l'European Society of Cardiology 2007 pour la thérapie de resynchronisation cardiaque

Classe IA	Classe IIa/C	Classe IIa/C
FE ≤ 35 %	FE ≤ 35 %	FE ≤ 35 %
NYHA III-IV	NYHA III-IV	NYHA III-IV
QRS ≥ 120 ms	QRS ≥ 120 ms	Stimulation ventricule droit
Traitement médical optimal	Traitement médical optimal	Traitement médical optimal
Rythme sinusal	Fibrillation atriale avec interruption de la jonction auriculo-ventriculaire	-
Dilatation du ventricule gauche	Dilatation du ventricule gauche	Dilatation du ventricule gauche

FE : fraction d'éjection ; NYHA : classification de la *New York Heart Association*.

Résultats, les grandes études

Études « historiques »

Quatre études multicentriques, randomisées, contrôlées (MUSTIC, MIRACLE, COMPANION, CARE-HF) permettent de démontrer le bénéfice en termes de morbi-mortalité de la resynchronisation biventriculaire chez des patients sélectionnés.⁹⁻¹² La resynchronisation permet d'obtenir chez environ 70 % des patients un bénéfice significatif en termes :

- de signes fonctionnels, de questionnaire de qualité de vie, de capacité d'effort ;
- de fonction cardiaque et de remodelage ventriculaire ;
- de rapport coût/efficacité ;
- de morbi-mortalité.

En effet, la resynchronisation permet une réduction du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque et du nombre de jours d'hospitalisation. L'étude CARE-HF va marquer un tournant en démontrant un bénéfice significatif en termes de mortalité (risque relatif [RR] = 36 % ; $p < 0,002$) après un suivi de 29 mois.

Études récentes

Étude PROSPECT

Pour réduire le nombre de non-réponders, l'échographie cardiaque a été proposée pour optimiser la sélection des candidats en quantifiant l'asynchronisme

mécanique. L'étude PROSPECT¹³ est le premier essai multicentrique d'évaluation des mesures échocardiographiques de l'asynchronisme mécanique comme facteur prédictif de la réponse à la resynchronisation. Les résultats sont décevants à plusieurs niveaux. Premièrement, la faisabilité des différents critères échocardiographiques n'était pas homogène, de 37 à 92 %. Même constatation pour la variabilité inter-observateur qui pouvait aller jusqu'à 72 %. Finalement, les auteurs concluent qu'aucun des paramètres étudiés ne peut être recommandé pour améliorer la sélection des patients candidats à la resynchronisation.

Études REVERSE et MADIT-CRT

Chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, les objectifs thérapeutiques sont tout autres. Il ne s'agit plus de réduire les symptômes mais de prévenir la progression de l'insuffisance cardiaque.

Deux grandes études (REVERSE et MADIT-CRT)^{14,15} étudient l'impact de la resynchronisation chez des patients insuffisants cardiaques avec QRS large mais stade I ou II de la *New York Heart Association* (NYHA). Les résultats de ces deux études sont prometteurs, car ils démontrent non seulement un bénéfice en termes de remodelage ventriculaire, mais également une réduction du critère combiné associant mortalité et événement cardiovasculaire (pour la dernière).

Recommandations

Les recommandations internationales établissent la resynchronisation biventriculaire comme une indication de classe I chez les patients en insuffisance cardiaque chronique qui demeurent symptomatiques, en classe III ou IV de la NYHA, malgré un traitement médical optimal, avec fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$ et dilatation ventriculaire, et rythme sinusal avec une durée de QRS ≥ 120 ms sur l'électrocardiogramme de surface. Une largeur du QRS ≥ 120 ms est actuellement le critère d'évaluation témoignant de la présence d'un asynchronisme significatif. Les critères échographiques ne font pas partie des recommandations internationales.¹⁶

Les patients en fibrillation atriale permanente peuvent également bénéficier de cette stratégie, en association à l'interruption de la jonction atrioventriculaire afin d'assurer une capture ventriculaire permanente. Il s'agit d'une recommandation de classe IIa basée sur un consensus d'expert (niveau C).

Même niveau de recommandation pour les patients déjà stimulés ou avec indication de stimulation classique : patients en insuffisance cardiaque classe III-IV, avec fraction d'éjection $\leq 35\%$, dilatation cavitaire, et indication concomitante de stimulation cardiaque permanente (primo implantation, ou optimisation de mode à l'occasion d'un changement de boîtier).

Ces indications sont résumées dans le tableau, p. 316.

Resynchroniser en pratique

Bilan préimplantation

Avant de procéder à l'implantation, il faut réaliser une évaluation clinique, échocardiographique et biologique de référence : la classe NYHA, le test de qualité de vie, le test de marche de 6 minutes, l'épreuve d'effort avec mesure de la $VO_2\text{max}$ (consommation maximale d'oxygène lors d'un effort), la fraction d'éjection et les volumes télésystoliques et télédiastoliques, le NT-proBNP (*N-ter-*

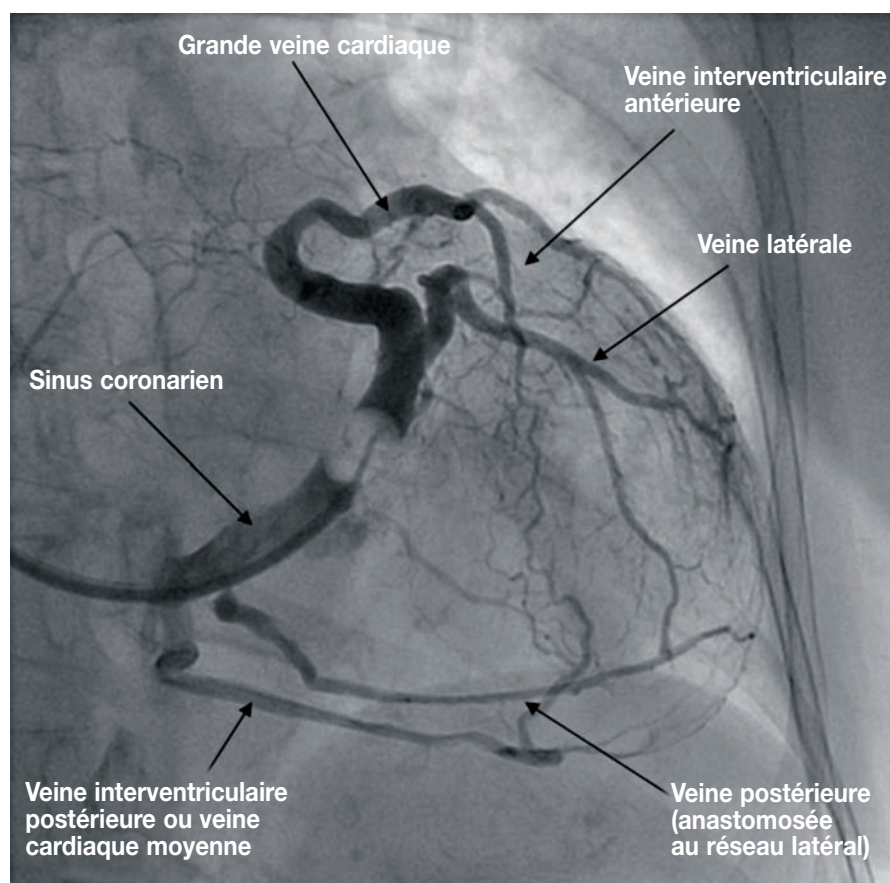


FIGURE 2 Veinographie rétrograde du réseau coronarien, vue antéropostérieure. Chacun des affluents du sinus coronarien peut être utilisé en fonction de son calibre et de son accessibilité pour la mise en place d'une sonde ventriculaire gauche.

minal pro-Brain Natriuretic Peptide) sont des critères d'évaluation classiques. Le traitement médical doit être maximal et la recherche d'une cause ou d'un facteur aggravant réversible systématique. On discute au cas par cas de la nécessité d'implanter un pacemaker ou un défibrillateur triple chambre.

Implantation

Le dispositif de resynchronisation comporte classiquement trois sondes : auriculaire droite, ventriculaire droite et ventriculaire gauche. Actuellement, la voie veineuse avec abord sous-clavier est la plus répandue dans le monde. La sonde ventriculaire gauche est déposée dans une des veines du réseau coronarien qui a été préalablement cathétérisé

via l'oreillette droite et éventuellement visualisé grâce à l'injection de produit de contraste (fig. 2 et 3).

La procédure peut être réalisée sous anesthésie locale. Les complications inhérentes à la sonde ventriculaire gauche sont essentiellement des problèmes de déplacement et de stimulation diaphragmatique (par contact direct ou stimulation du nerf phrénique gauche).

Surveillance

Avant la sortie, le patient bénéficie d'un contrôle du stimulateur et de l'optimisation des délais auriculo-ventriculaires (et éventuellement interventriculaires) sous échocardiographie. On s'assure d'une capture ventriculaire permanente en

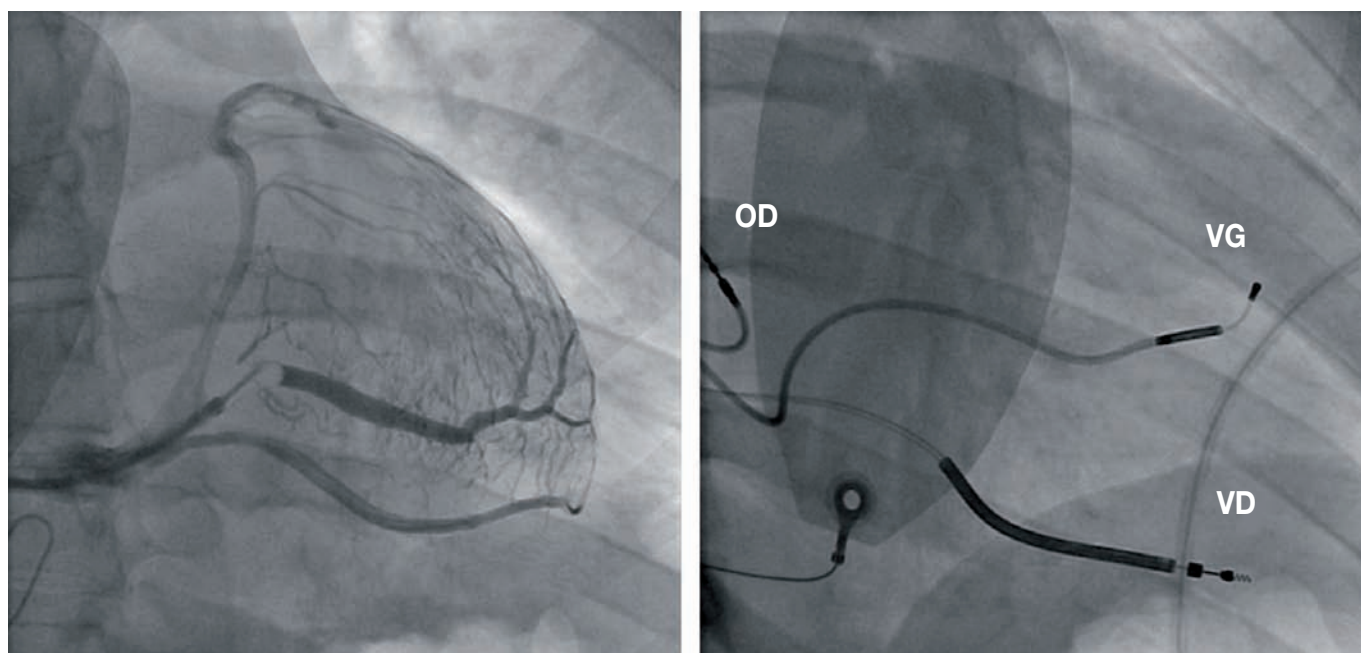


FIGURE 3 À gauche, veinographie sélective d'une veine postéro-latérale. À droite, même patient avec mise en place du système de resynchronisation : sonde ventriculaire gauche (VG) dans la veine postéro-latérale, sonde ventriculaire droite (ici de défibrillation) à l'apex du ventricule droit (VD), sonde atriale droite au niveau de l'auricule (OD). Vues antéro-postérieures.

programmant un délai auriculo-ventriculaire inférieur à l'espace PR du patient, et en programmant une fréquence maximum de suivi suffisamment haute. La première consultation à 1 mois permet de vérifier l'intégrité du système. Le patient est ensuite revu à 3 mois, puis tous les 6 mois. Il importe alors d'évaluer la réponse clinique et échocardiographique afin d'envisager de nouveaux réglages chez les patients non ou insuffisamment répondeurs. L'optimisation du traitement pharmacologique doit être un objectif constant.

Perspectives

Extensions d'indication

Patients en stade I et II

Devant les résultats positifs des études REVERSE et MADIT-CRT, les prochaines recommandations pourraient permettre une extension d'indication pour cette catégorie de patient.

Prévention primaire de la désynchronisation

Plusieurs études suggèrent que la stimulation conventionnelle, avec une

sonde ventriculaire unique placée dans l'apex du ventricule droit, peut favoriser à long terme le développement d'une dysfonction ventriculaire gauche et d'une insuffisance cardiaque, via une désynchronisation ventriculaire induite. En cas de bloc auriculo-ventriculaire complet en particulier, chez les patients sans cardiopathie sévère, la stimulation biventriculaire pourrait être une alternative dont les bénéfices éventuels font actuellement l'objet d'études contrôlées.

Patients à QRS « fins »

La resynchronisation est pour l'instant indiquée uniquement chez les patients avec QRS larges. Il existe un sous-groupe de patients avec QRS fins qui ont un asynchronisme mécanique à l'échographie. Il n'existe pas pour l'instant d'études démontrant définitivement un bénéfice apporté par la resynchronisation sur ce sous-groupe de patients.

Évolutions techniques

Monitoring de l'insuffisance cardiaque

Les prothèses de stimulation biventriculaire sont équipées de capteurs per-

mettant de réaliser à long terme un suivi hémodynamique du patient implanté. La thérapeutique de ces patients peut être adaptée en fonction des informations suivantes fournies par la prothèse : fréquence cardiaque moyenne, fréquence respiratoire, taux d'activité physique, variabilité du rythme sinusal, indices de contractilité ventriculaire gauche, impédance thoracique qui apporte un renseignement sur la surcharge hydrique pulmonaire. Ces renseignements permettent d'optimiser le suivi et parfois de prévenir les décompensations cardiaques.

Suivi et monitoring à distance : télémédecine

La télémédecine consiste à assurer un suivi du patient à distance grâce aux moyens de téléphonie modernes (GSM, câble). En pratique, le patient dispose à domicile d'un boîtier de transmission qu'il branche au secteur (et au réseau câblé en fonction des constructeurs), ce dernier entre en communication avec le stimulateur du patient de façon automatique et quotidienne, les informations recueillies sont ensuite transférées à un

centre relais qui distribue à son tour les informations aux différents médecins.

Des alertes témoignant d'un dysfonctionnement de l'appareil implanté permettent d'anticiper la consultation et de prévenir les complications. Il est également possible d'assurer un suivi à distance de l'insuffisance cardiaque avec analyse des données décrites précédemment. Cette technologie est en fort développement en raison des économies de santé publique attendues (transport, hospitalisations).

Conclusion

La stimulation biventriculaire permet d'améliorer le pronostic des patients insuffisants cardiaques sévères à fraction d'éjection basse et avec trouble de la conduction. Elle doit être proposée à ces patients, au même titre que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angio-

tensine ou les bêtabloquants. Les mécanismes physiologiques sous-tendant ce résultat sont encore imparfaitement connus, et leur compréhension permettra d'abaisser encore le nombre de patients non répondeurs. Dans un avenir proche, d'autres indications devraient voir le jour, comme dans l'insuffisance cardiaque systolique débutante. Enfin, la télémedecine ouvre les portes d'une nouvelle ère pour la prise en charge des patients implantés. •

SUMMARY Cardiac resynchronization therapy

Fifteen years after the birth of resynchronization therapy, this technique has become one of the recommended treatments in severe heart failure patients, with low ejection fraction ($\leq 35\%$), and conduction disorders (QRS ≥ 120 ms). Based on large randomized clinical trials, the European recommendation is class I type (level of evidence A), to improve symptoms and survival of this patient population. Recommendations have been extended to patients already implanted with a conventional pacemaker, and to those with chronic atrial fibrillation. Recent results

suggest that resynchronization therapy may be proposed in patients with mild heart failure symptoms. Technological advances, including telemedicine, will allow a better management of these patients.

RÉSUMÉ Resynchronisation cardiaque

Quinze ans après la naissance de la technique, la thérapie de resynchronisation cardiaque s'est imposée comme un des piliers de la prise en charge des patients insuffisants cardiaques sévères, avec fraction d'éjection altérée ($\leq 35\%$) et trouble de la conduction (QRS ≥ 120 ms). Basée sur les résultats de larges études randomisées contrôlées, la recommandation européenne est de classe 1 (niveau A) pour améliorer les symptômes et la survie dans cette population. Les recommandations se sont étendues aux patients insuffisants cardiaques déjà porteurs d'un stimulateur cardiaque conventionnel, et à ceux ayant une fibrillation atriale chronique. Des résultats récents, en particulier chez les patients peu ou pas symptomatiques, permettent d'envisager de nouvelles indications. L'amélioration technologique des prothèses et en particulier la télémedecine vont permettre une meilleure prise en charge des patients.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985;57:706-17.
2. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588-95.
3. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735-42.
4. Maurer G, Torres MA, Corday E, Haendchen RV, Meerbaum S. Two-dimensional echocardiographic contrast assessment of pacing-induced mitral regurgitation: relation to altered regional left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:986-91.
5. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T, et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995;130:1045-53.
6. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1825-31.
7. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-9.
8. Yu CM, Chau E, Sanderson JE. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.
9. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T. Multisite stimulation in cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators: effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;345:293-4.
10. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE study group: multicenter insync randomized clinical evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
11. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000;276-85.
12. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
13. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
14. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction) study group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43.
15. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT trial investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *New Engl J Med* 2009;361:1329-38.
16. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.